FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 229

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane GALABRU

Interne de la Région Sanitaire de Nancy

Née le 2 Octobre 1932, à PARIS-1er

Présentée et soutenue publiquement le

UNE ETIOLOGIE NOUVELLE D'ANEMIE NEONATALE : L'HEMORRAGIE DANS LA CIRCULATION MATERNELLE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VIe

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Christiane GALABRU
Interne de la Région Sanitaire de Nancy
Née le 2 Octobre 1932 à PARIS (Ier)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

UNE ETIOLOGIE NOUVELLE D'ANEMIE NEONATALE :

L'HEMORRAGIE DANS LA CIRCULATION MATERNELLE

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu	PATEL
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique(Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E.Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
	DAUSSET (J)
	COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	MAROIS (M)
	RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	DUPONT (V)
	DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	HADENGUE (A)
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
Orthopédie	LUDET (R)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACKEZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J) DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique ophtalmol.	
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

En témoignage de reconnaissance
et d'affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres du Centre Hospitalier
de Troyes,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres

de mon Jury de Thèse.

UNE ETIOLOGIE NOUVELLE D'ANEMIE NEONATALE : L'HEMORRAGIE DANS LA CIRCULATION MATERNELLE

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

La présence chez un nouveau-né, d'un syndrome anémique pose d'emblée un problème de diagnostic étiologique.

Il est bien évident en effet que des causes fort diverses peuvent être à l'origine d'une anémie néonatale : Causes survenues lors de l'accouchement, du fait du traumatisme obstétrical, physique, mais aussi, mais surtout chimique, hémodynamique et anoxémiant. Causes survenues immédiatement après la naissance, mais aussi, causes s'étant exercées sur le foetus in utero, ante partum, comme dans les formes toxiques, carentielles, par atteinte de l'organisme maternel gravide.

Les facteurs obstétricaux et gravidiques peuvent intéresser également le placenta et sa fonction de nutrition. Or, ces dernières années, des observations ont été publiees, qui ajoutent, à la liste déjà longue des étiologies possibles des anémies néonatales, une circonstance très particulière et sans doute rarement réalisée : l'hémorragie foetale dans la circulation maternelle, par voie placentaire.

Cette nouvelle forme d'anemie néonatale est extrêmement intéressante, et cela pour des

raisons tant pratiques que théoriques :

Raisons pratiques : l'anémie observée chez le nouveau-né dans ces conditions étiologiques particulières n'offre pas de particularités assez nettes pour orienter le diagnostic. C'est donc par exclusion des autres diagnostics : maladie hémolytique du nouveau-né, septicémie, maladie hémorragique, hémorragie traumatique.

Raisons théoriques : le mécanisme physiopathologique par lequel le sang foetal est susceptible de gagner la circulation maternelle mérite des recherches, et tout n'est pas encore éclairci dans ce domaine.

La fréquence de ces "transfusions foeto-maternelles" in utero comme cause de l'anémie néonatale est diversement appréciée. A en juger par les observations publiées, par la littérature consacrée à ce sujet, ce type d'accident doit être rare. Mais il est de connaissance récente, et on l'a considéré comme "une maladie d'avenir". Il est donc probable que dans les années qui viennent, ce caractère d'exception qui marque encore les quelques cas publiés à ce jour va aller en s'atténuant. Mieux connue cette possible étiologie de l'anémie néonatale, mieux décrits les moyens de la dépister, les observations d'hémorragie foetale dans la circulation maternelle vont sans doute être plus fréquentes.

o°o

Il semble que ce soit CHOWN qui le premier, en 1954, ait attiré l'attention sur les anémies foetales par hémorragie dans la circulation maternelle. A vrai dire, CHOWN repre-

nait les idées de WIENER qui, dès 1948, avait constaté dans la circulation sanguine d'une femme qui venait d'accoucher, un taux élevé d'hémoglobine foetale ; or l'enfant présentait un certain degré d'anémie, qui fut rapporté à une hémorragie occulte ante partum par voie transplacentaire. CHOWN devait conclure de sa propre observation que 90 à 180 cc de sang foetal peuvent pénétrer dans la circulation maternelle quelque temps avant la naissance.

RUCKNAGEL et A.I. CHERNOFF, en 1955, étudièrent à leur tour les modifications subies par l'hémoglobine du sang foetal pénétrant dans la circulation des femmes enceintes. BROMBERG et ses collaborateurs, l'année suivante, purent affirmer la transmission transplacentaire des érythrocytes foetaux et la présence constatée d'hémoglobine de type foetal dans la circulation maternelle.

SHILLER, en 1957, décrit un cas de choc du nouveau-né, par hémorragie transplacentaire du foetus à la mère. LUST en France a pu, avec ses collaborateurs, observer un cas d'anémie néonatale intense par hémorragie foetale dans la circulation maternelle, tandis que GUNSON la même année 1957 en rapportait un cas. A. BORUM et T.R. TALBOT apportent deux observations analogues et résument les notions acquises récemment sur l'hémoglobine foetale : Von KORBER, en 1866, avait montré le premier que l'hémoglobine foetale était plus résistante que l'hémoglobine adulte à la dénaturation par les solutions alcalines. Mais ce n'est que récemment que la détermination quantitative de l'hémoglobine foetale a trouvé des applications cliniques. A la naissance, un enfant normal né à terme a une hémoglobine qui est pour

50 à 90 p.cent sous la forme foetale ; au cours des deux premières années de la vie, cette forme foetale diminue progressivement pour atteindre le taux présent chez l'adulte et qui est inférieur à 2 p.cent. Dans certains états pathologiques, la production de grandes quantités d'hémoglobine foetale peut se poursuivre au cours de toute la vie, dans d'autres cas elle ne sera que temporaire. Le fait qu'un nouveau-né offre un taux d'hémoglobine foetale beaucoup plus élevé que celui de sa mère permet d'identifier l'origine d'une hémorragie survenant pendant le travail : origine foetale, ou origine maternelle.

En France, l'année 1957 marque l'intérêt porté par les pédiatres sur cette étiologie nouvelle de certaines anémies néonatales : A. ROSSIER en effet fait une communication sur ce sujet aux VIIIe Journées d'Etudes sur le Nouveau-Né et le Prématuré, et reprend, pour la développer, la question dans un mémoire en 1958. Dans le même temps, Ph. SERINGE et ses collaborateurs apportent une nouvelle observation, et la comparent à celle de LUST et ANTOINE. Le terme de transfusion foeto-maternelle spontanée, proposé par COLEBATCH apparaît particulièrement justifié à la suite de l'observation de CHOWN :
A la naissance d'un enfant atteint d'anémie par hémorragie dans la circulation maternelle, en 1954, devait succéder en effet chez cette même femme, en 1955, l'accouchement d'un enfant atteint d'anémie hémolytique, comme cela aurait pu se produire chez une femme transfusée. Il s'agirait alors d'une immunisation maternelle anti-Rh. On voit toutes les perspectives qui s'ouvrent devant cette maladie d'avenir.

J.J. Mac GOVERN et collaborateurs apportent,

en 1958, un cas provenant d'une "transfusion foeto-maternelle". Si WOODRUFF, dans son étude de 1958 consacrée aux multiples causes de l'anémie hypochrome chez le nourrisson, ne fait pas allusion à cette étiologie, l'année 1959 apporte trois nouveaux cas :

1 - celui de NEVANLINNA concernant une hémorragie foetale dans la circulation maternelle ;

2 - celui de G. DAVID, et collaborateurs, hémorragie foetale dans la circulation maternelle, avec consécration biologique totale et preuve indiquant le passage du sang foetal dans la circulation maternelle. Le caractère exceptionnel de ce syndrome commence à s'atténuer, puisque G. DAVID disait en février 1959 posséder plusieurs observations encore inédites, et que J. CHABRUN à cette date en suivait un autre cas à la Maternité de Port-Royal ;

3 - celui de ZIPURSKY et collaborateurs, qui mettent en évidence le passage d'érythrocytes foetaux dans la circulation de la femme enceinte ; en 1960, K. LEPNER et BOWEN étudiaient le placenta et le foetus dans leurs rapports respectifs.

Nous disposons donc d'un certain nombre d'observations susceptibles d'illustrer notre propre étude. Nous nous proposons d'envisager d'abord les anémies néonatales de causes gestationnelles, puis les anémies néonatales par hémorragie dans la circulation maternelle. Ces faits concrets étant exposés, nous les commenterons, afin d'en extraire les déductions pratiques et théoriques qui en dérivent.

- II -

LES ANEMIES NEONATALES DE CAUSES GESTATIONNELLES

-:-

Les fonctions du placenta sont aujourd'hui bien connues : Fonction de transmission par voie sanguine, mais aussi fonction de filtration empêchant certaines substances toxiques nocives, chimiques, microbiennes, de passer de la mère à l'enfant ; en particulier on sait que la barrière foeto-placentaire s'oppose au passage de certains virus nocifs pour l'enfant, mais en laisse passer certains autres. Et des toxoplasmoses, des poliomyélites congénitales, sont là pour prouver que le filtre n'est pas toujours suffisant pour assurer la protection de l'enfant in utero. Nous verrons que certains états pathologiques maternels dans le domaine de l'hématologie sont en effet susceptibles de retentir sur le foetus. Mais la proposition inverse, à savoir le passage d'agents nocifs du foetus à la mère, a été beaucoup moins étudiée, ce qui se comprend aisément, l'enfant étant moins souvent atteint que la mère. On cite pourtant quelques cas de femmes contaminées par la syphilis d'origine paternelle, qui a frappé le foetus.

En ce qui concerne le passage transplacentaire materno-foetal, nous voudrions nous limiter au domaine de la seule hématologie. Il existe des cas de leucémie congénitale, mais ils sont, heureusement, si exceptionnels,

que la responsabilité maternelle est difficile à retenir.

La notion d'incompatibilité foeto-maternelle, soit Rh, soit ABO, a ouvert un vaste chapitre riche en exemples de passage transplacentaire d'anticorps.

MAYER a insisté sur les possibilités du dépistage prénatal de l'iso-immunisation Rh et de ses corrélations cliniques et biologiques avec la dysgravidie : terme employé dans son sens le plus large : anomalies de la courbe de poids, de la tension artérielle, troubles du fonctionnement rénal, anomalie de l'excrétion des 17 et des 11-cétostéroïdes, etc... Mais dans de tels cas, on trouve fréquemment des anomalies placentaires : altérations histologiques, troubles de la perméabilité objectivés par des expériences de perfusion. Ces anomalies sont proches de celles décrites au cours des toxémies gravidiques.

Des manifestations d'hémolyse peuvent également provenir d'une incompatibilité foeto-maternelle ABO : dans 20 p.cent des grossesses environ, la mère possède un anticorps anti A ou anti B actif in vitro sur les érythrocytes de l'enfant. Pourtant, la maladie hémolytique par incompatibilité A B O ne se produit guère que deux à cinq fois sur 10.000 grossesses ; plus fréquents sont les cas d'ictère précoce, bénin, d'évolution favorable, ou de maladie hémolytique latente avec petits signes d'hémolyse : augmentation des réticulocytes et de la bilirubinémie.

Dans le cas plus proche de notre sujet, où une anémie hypochrome est constatée à la naissance, la responsabilité maternelle peut parfois être établie. On sait en effet que les

réserves en fer du foetus in utero proviennent exclusivement des apports maternels en cet élément, par passage du fer à travers les membranes placentaires. Pendant la dernière moitié de la gestation, le transfert de fer au foetus se traduit par une élévation de l'absorption de fer par la mère, telle qu'on peut la mettre en évidence par l'administration de fer radio-actif 59 Fe. Environ 10 p.cent de la dose traceuse apparaît dans la circulation des enfants nés des femmes étudiées par l'isotope en cours de grossesse. Les enfants nés à terme de mères non anémiques reçoivent des doses de fer, au cours de la vie intra-utérine, qui sont suffisantes pour assurer les besoins en fer, et la biosynthèse de l'hémoglobine, pendant au moins trois ou quatre mois.

On est moins bien informé sur le transfert transplacentaire du fer au foetus lorsque la mère présente une carence ferrique, anémie hypochrome assez grave pour ne pas être confondue avec les fluctuations physiologiques de l'hémoglobinémie pendant les derniers mois de la grossesse. Les enfants nés de telles mères, anémiques avec un taux d'hemoglobine inférieur à 7 g par 100 cc de sang, ont une hémoglobinémie normale à la naissance, mais présentent vers l'âge d'un an, une anémie hypochrome ; ceci n'a pas lieu chez des nourrissons élevés dans des conditions identiques, mais nés de mères non anémiques. Il faut donc retenir, parmi les causes étiologiques de l'anémie hypochrome du nourrisson, une carence maternelle en fer, ce qui supposerait une anémie hypochrome sévère et non traitée chez la mère. Eventualité de plus en plus rare dans nos pays, mais qui doit figurer parmi les facteurs d'anémie du nourrisson.

-:-

- III -

LES ANEMIES NEONATALES PAR HEMORRAGIE DANS LA CIRCULATION MATERNELLE

-:-

Puisque le filtre placentaire est perméable à certains passages materno-foetaux susceptibles de déterminer chez l'enfant certains états pathologiques, en particulier dans le domaine de l'hématologie, on est en droit de se demander si en direction inverse, foeto-maternelle, ce passage est également possible. Il a été, en tous cas, beaucoup moins étudié, ce qui se conçoit, car il doit être beaucoup moins fréquent ; de toutes façons, ses conséquences sont rares et dans l'ensemble, mal connues.

La barrière placentaire normale, intacte, s'oppose au passage des érythrocytes du sang foetal dans la circulation maternelle. Pourtant, parfois, au cours de la grossesse, ou pendant le travail, une fissure, une solution de continuité dans le placenta, vont permettre aux érythrocytes foetaux de pénétrer dans la circulation maternelle. Ceci a été considéré comme un mécanisme responsable de certains cas de sensibilisation Rh chez une femme enceinte Rh négative, porteuse d'un foetus Rh positif.

En général, lorsque se produit cette fissure dans la barrière placentaire, la quantité de sang foetal qui penètre dans la circula-

tion maternelle est relativement faible, de sorte que la présence des érythrocytes foetaux ne sera pas décelable. La situation peut se comparer à celle créée par une transfusion de sang Rh positif faite à un receveur non sensibilisé Rh négatif. On a montré que la présence de globules sanguins Rh positifs du donneur mélangés à ceux du receveur Rh négatif ne sera visible par une agglutination différentielle que si au moins 50 cc de sang Rh positif sont transfusés. Et comme généralement le sang foetal qui pènètre dans la circulation maternelle ne connaît pas de tels volumes, les érythrocytes foetaux ne seront pas décelables dans la plupart des cas.

Dans quelques rares cas cependant, le foetus encore in utero peut perdre des quantités élevées de sang, par hémorragie de la surface foeto-placentaire vers les sinus sanguins maternels. Si l'hémorragie est extrême, le foetus risque de mourir, A un degré moindre, le nouveau-né presente une anémie très grave. Théoriquement, dans de tels cas, si on pratique un test d'agglutination différentiel au bon moment, des érythrocytes foetaux peuvent être mis en évidence dans la circulation maternelle. Si la mère est Rh négative et le foetus Rh positif, les épreuves faites sur le sang maternel pourront alors montrer la présence d'érythrocytes foetaux Rh positifs.

Et même en supposant que la totalité du sang de l'enfant a passé dans la circulation maternelle, celle -ci verra son volume sanguin augmenter seulement de 1/25 de son volume initial. Ainsi, 1/25 seulement des globules maternels réagiraient, dans l'hypothèse peu vraisemblable d'une exsanguino-trans-

fusion totale du sang foetal vers la circulation maternelle, et l'apparition de la réaction d'agglutination serait totalement différente de celle qui se produit en cas de réaction Rh positive véritable. Un spécialiste expérimenté devrait pouvoir sans difficulté distinguer ce type d'hémorragie foeto-maternelle d'un test Rh positif véritable. Mais voyons les formes cliniques de ces curieux accidents.

°°°

Après les premières observations de WIENER, de CHOWN, nous avons recueilli le cas de H.H. GUNSON (1957) : Pour cet auteur, une hémorragie foetale occulte in utero doit être distinguée de l'hémorragie foetale massive qui survient immédiatement avant la naissance et provoque chez le nouveau-né un état de choc. Les hémorragies foeto-placentaires peuvent être suspectées cliniquement chez les nouveau-nés présentant une pâleur associée, dès le premier jour de la vie, à un taux bas d'hémoglobinémie. L'anémie ne progresse pas, et il ne se produit pas d'ictère : deux notions qui la distingueront du syndrome de la maladie hémolytique du nouveau-né. Le diagnostic sera établi sur la présence d'érythrocytes foetaux dans la circulation maternelle au moyen des tests d'agglutination différentielle. Ces érythrocytes persistent dans le sang de la mère pendant environ 80 jours après l'accouchement, dans le cas de ASHBY qui a trouvé à ce moment des anticorps anti D et anti E.

SHILLER a vu survenir un état de choc, avec pâleur, hypotonie, état léthargique, chez un nouveau-né, par hémorragie transpla-

centaire survenue immédiatement avant l'expulsion. Le diagnostic a été suspecté d'après l'état du nouveau-né à la naissance ; L'élévation immédiate de la bilirubinémie maternelle, puis son retour ultérieur à la normale, dans un très bref délai ; L'élévation notable immédiate du taux d'hémoglobine foetale dans le sang maternel périphérique, ce qui est une preuve de la transfusion sanguine foeto-maternelle ante partum, et son retour ultérieur à la normale ; L'augmentation des taux anti-A au cours des trois mois post partum, puis leur baisse ; Enfin, la présence des érythrocytes nucléés dans les espaces vasculaires maternels.

La maladie hémolytique du nouveau-né d'abord retenue devant l'incompatibilité des groupes sanguins foeto-maternels Rh et ABO a été ensuite éliminée du fait d'un test de Coombs négatif ; De l'absence d'une élévation notable de la bilirubinémie infantile ; De l'absence aussi de toute sphérocytose ; Et étant donné l'évolution de la maladie chez le nouveau-né. Des calculs sur la masse absolue d'hémoglobine (technique de SMITH) ont confirmé la perte de sang en volume, qui était de l'ordre de 40 p.cent.

Le traitement a consisté en perfusion d'érythrocytes Rh positifs, à la dose de 20 ml dans une solution glucosée à 5 p.cent et 10 ml de solution isotonique chlorurée sodique. L'amélioration clinique a été rapide, avec recoloration, ralentissement de la tachypnée, chute de la bilirubinémie à 3 mg pour 100 cc et élévation de l'hémoglobinémie à 16 g p.cent de sang. Dans ces formes graves, où la perte de sang foetal dépasse 40 p.cent, le remplacement du volume perdu est le traitement de choix.

BORUM et TALBOT ont pu observer deux cas d'hémorragie foetale dans la circulation maternelle :

1 - Un nouveau-né, de race noire, est le quatrième enfant d'une femme de 36 ans, les trois premières grossesses et les accouchements ayant été sans complications. Ce quatrième enfant naît avec un cordon ombilical encerclant deux fois le cou du nouveau-né qui est gris, flaccide, d'abord apneique pendant trente secondes. A la douzième heure l'enfant reste pâle et inerte, non ictérique, sans pétéchies ni hépatosplénomégalie.

A ce moment un examen hématologique montre une hémoglobinémie à 9,4 g pour 100 cc, avec 2.600.000 G.R. 9 p.cent réticulocytes et 20.000 leucocytes. Le test de Coombs est négatif. Le typage du sang de l'enfant donne groupe O, Rh +.

Tout devait rentrer dans l'ordre à la suite d'une transfusion de sang (45 cc). Pour expliquer cette anémie, des recherches ont été entreprises. Elles ont exclu une incompatibilité Rh et ABO. Aucune hémorragie anormale n'avait été constatée lors du travail et de l'expulsion. On a donc envisagé l'éventualité d'une hémorragie foeto-maternelle, à la naissance, ou avant elle. On a donc recherché l'hémoglobine foetale dans le sang maternel au 2e jour post partum : elle était à 6,6 p.cent, or au-dessus de 2 p.cent elle doit être considerée comme anormale. Le sang maternel examiné avant et après l'accouchement ne présentait aucune anomalie hémoglobinique. Deux semaines après l'accouchement, le taux d'hémoglobine foetale était descendu à 3 p.cent, et à 1,5 p.cent à la sixième semaine post partum. Le diagnostic d'hémorragie foeto-maternelle a donc pu être retenu.

2 - Un enfant naît à la 38e semaine de la grossesse, avec un poids de 2920 grammes. On n'observe ni saignement anormal, ni signes pathologiques au niveau du cordon ni du placenta.

Six heures après la naissance, l'enfant est pâle, sans hépato-splénomégalie, ni ictère ni pétéchies. Le taux d'hémoglobine est à 5,8 g pour 100 cc, avec 1.500.000 globules rouges et 30 p.cent de réticulocytes, 9.600 globules blancs. Le sang de l'enfant est typé : O, Rh positif, Coombs direct négatif.

On fait une transfusion de 45 cc de sang par la veine ombilicale, et la situation se rétablit, malgré un ictère post-transfusionnel avec une bilirubinémie à 10 mg pour 100 cc à la 37e heure, et 12 mg au troisième jour. Puis la bilirubinémie retombe à des taux normaux. On ne constate pas d'anticorps anormaux dans les sangs maternel et foetal. Chez la mère, après l'accouchement on trouve dans le sang un taux d'hémoglobine foetale à 10 p.cent ; l'hémoglobinémie maternelle totale était à 12,5 g et les frottis sanguins étaient normaux. Trois mois plus tard l'hémoglobine foetale était descendue à 1,8 p.cent dans le sang maternel.

Les recherches de ZIPURSKY ont été basées sur le fait que l'hémoglobine des érythrocytes adultes peut être dissoute par un acide phosphatique tamponnée, alors que l'hémoglobine des érythrocytes foetaux n'a pas cette propriété. Ce test a été utilisé pour étudier le sang de femmes immédiatement après l'accouchement et pour y rechercher la présence d'érythrocytes foetaux. On a mélangé in vitro du sang foetal et du sang maternel ; le nombre des érythrocytes foetaux a varié

entre 2 dans une dilution à 1/25.000 et 21 dans une dilution à 1/1.000.

Trois adultes ont reçu entre 3,5 et 15 ml de sang placentaire compatible, par voie intra-veineuse : les érythrocytes foetaux ont été trouvés dans leur sang aux taux attendus. Chez les donneurs des deux sexes, on n'a pas trouvé d'érythrocytes foetaux. Par contre dans le sang de 42 mères récemment accouchées, l'examen du sang au 2e et au 6e jour post-partum a montré la presence de un à 16 érythrocytes foetaux dans 21 p.cent des lames. Le chiffre de 16 correspond à 2 ml de sang foetal dans la circulation maternelle. La conclusion de ces recherches est donc que le passage placentaire de sang foetal dans la circulation maternelle est fréquent en dehors de toute manifestation clinique.

o°o

A la suite du cas de ROSSIER, les pédiatres français ont à leur tour publié des observations d'anémie néonatale par hémorragie foeto-maternelle.

Le cas de SERINGE & DAVID concerne un enfant né après souffrance foetale, d'après les bruits du coeur, respirant immédiatement, mais ne criant qu'après une brève réanimation. Quatre circulaires serrées du cordon nécessitèrent la section de celui-ci,

On note alors une pâleur et une hypotonie extrêmes. Il n'existe ni ictère, ni hépato-splénomégalie, mais un tonus très diminué. Aucune tendance hémorragique n'est constatée. Le sang est A Rh+ comme celui de la mère ; le test de Coombs direct est négatif, et

également l'indirect. La formule sanguine donne 2.100.000 G.R. avec 7,3 g d'hémoglobine, V.G. = 1,2, leucocytes = 19.200, 41,5 p.cent d'hématies nucléées, bilirubinémie à 30 mg p. mille.

Puis pâleur et hypotonie s'estompent spontanément ; l'amélioration est renforcée par une transfusion iso-groupe de 70 ml. L'enfant est bientôt rétabli et se développe normalement, avec en trois semaines un retour à une formule sanguine pratiquement normale.

Trois jours après l'accouchement, on décèle dans le sang maternel 7,4 p.cent d'hémoglobine foetale, le taux normal étant, on le sait, entre 0,50 et 1,50 p.cent. Deux mois et demi plus tard, ce taux n'est plus qu'à 0,79 p.cent. Les sangs maternel et infantile présentent une identité presqu'absolue. On ne peut donc rechercher les hematies foetales et les agglutinines.
On se trouve donc devant une anémie gravissime apparue dès la naissance, sans hémorragie décelable, sans hémolyse, sans incompatibilité foeto-maternelle ; seul le taux anormalement élevé d'hémoglobine foetale dans le sang de la mère et son retour à la normal en deux mois et demi, permettent de diagnostiquer l'origine de cette anémie néonatale : une hémorragie foeto-maternelle transplacentaire, ante partum.

Le cas de DAVID et CHABRUN concerne un enfant, le second d'une famille, né à terme avec un poids de 3.500 grammes, après une grossesse et un accouchement sans histoire. Le placenta, qui pesait 600 grammes, paraissait normal. L'enfant crie dès la naissance, mais semble pâle, avec des réactions normales. Mais une heure plus tard, le collapsus est complet, avec inertie et grande pâleur.

L'examen de l'enfant à l'âge de trois heures montre une pâleur cireuse des téguments, une décoloration des conjonctives, toutefois encore un peu rosées. On ne trouve pas de manifestation hémorragique ni cutanée, ni muqueuse.

Spontanément, l'adynamie s'atténue, encore que les grands réflexes soient faibles ou absents, et que l'hypotonie persiste. La respiration est superficielle, régulière ; il n'y a pas de cyanose. Le coeur, normal, est un peu lent. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, pas d'ictère. L'émission de meconium et d'urine est normale.

Ainsi, on se trouve devant un tableau dominé par les signes neurologiques : la pâleur, ce qui commande d'une part une ponction lombaire, qui objective une discrète hémorragie méningée, et d'autre part une numération globulaire, qui montre une anémie notable à 4.020.000 G.R. encore que non parallèle à l'intensité de la pâleur.

Si l'état neurologique s'améliore rapidement, la pâleur reste impressionnante, et le taux de G.R. tombe encore à 3.200.000 et même à 3.120.000 tandis que survient une seconde crise de collapsus au troisième jour de la vie. Par la suite l'anémie se reparera lentement, et l'enfant connaîtra un développement en tous points satisfaisant .

L'hémorragie méningée a été discrète, accessoire, mais si elle ne devait pas compromettre le développement psycho-moteur, sans doute a-t-elle au moins participé aux deux crises de collapsus.

L'anémie, par contre, occupe le devant de

la scène. En l'absence de toute hémorragie notable chez l'enfant, l'étiologie envisagée fut d'abord une maladie hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle. Mais la mère était A Rh+ et l'enfant A Rh-, sans qu'une incompatibilité soit possible ni dans le système A B O, ni dans le système Rh, la mère possédant tous les antigènes présents dans le sang de l'enfant.

Le test de Coombs direct a été négatif dans le sang de l'enfant, et chez la mère on devait constater l'absence d'agglutinines irrégulières, ce qui excluait un facteur exceptionnel d'immunisation. De même, on établit l'action négative du sérum maternel sur les globules rouges de l'enfant. On pouvait donc avec vraisemblance éliminer une maladie hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle.

G. DAVID pensa alors à une hémorragie foetale dans la circulation maternelle, et en rechercha les signes :

dosage de l'hémoglobine foetale dans le sang maternel : huit jours après la naissance, ce taux était à 4,14 p.cent et six mois plus tard à 1,63 p.cent, au lieu du taux normal, de 0,50 à 1,5 p.cent.

Ainsi, six jours après l'accouchement la mère avait dans son sang deux fois plus d'hémoglobine foetale que normalement ; ce chiffre est retombé à la normale en six mois.

Numération différentielle des hématies dans le sang maternel : en ce qui concerne le système Rh, ici la mère était D et C, l'enfant d et c. Pour distinguer dans le sang maternel les érythrocytes qui lui appartiennent en propre et ceux qui proviennent

de l'enfant, on pouvait, puisqu'il existait une certaine discordance entre les groupes sanguins de la mère et de l'enfant, faire agir sur les hématies contenues dans le sang maternel soit un sérum anti-D, soit un sérum anti-C, plus puissant. On put ainsi établir que dans le sang de la mère, il y avait 4,8 p.cent d'hématies non agglutinables par un sérum anti-C au 6e jour post partum, 2,4 p.cent un mois plus tard, et 0 p.cent au sixième mois. Le passage d'hématies foetales c dans la circulation maternelle était donc démontré ; leur nombre allant en diminuant au fur et à mesure que l'on s'éloignait de l'accouchement.

La réalité de l'hémorragie transplacentaire foeto-maternelle était donc demontrée.

Mais il était intéressant, par ailleurs, de préciser le volume du sang foetal ainsi perdu pour l'enfant. Dans certains cas, ce volume parait élevé, et le nouveau-né se présente dans un état très grave, moribond parfois, le taux des globules rouges étant tombé à 2 ou même un million par mm^3 ; la transfusion sanguine d'urgence peut seule sauver l'enfant.

Dans le cas de DAVID, le taux érythrocytaire n'est jamais descendu au-dessous de trois millions 200.000, et la transfusion ne fut pas envisagée. Pourtant, le volume de sang perdu par l'enfant n'est habituellement pas négligeable. On le calculera d'après le pourcentage des hématies foetales présentes dans le sang maternel, et aussi d'après la masse globulaire de la mère, calculée d'après le poids corporel. Ce calcul a permis à DAVID d'établir que l'enfant aurait perdu entre 70 et 80 cc d'érythrocytes, chiffre énorme lorsqu'on le compare à la masse glo-

bulaire totale du nouveau-né, qui est de 120 à 140 cc. Il y a donc discordance avec les résultats des numérations qui ont précisément rendu compte de la discrétion de la déglobulisation. Il est difficile d'expliquer cette discordance, retrouvée dans la plupart des observations d'hémorragies foeto-maternelles.

Notons enfin que l'anémie se répare plus ou moins rapidement, selon qu'il est ou non pratiqué de transfusion.

-:-

- IV -

COMMENTAIRES

-:-

Il semble bien que dans les grossesses les plus normales, un passage transplacentaire des érythrocytes foetaux dans la circulation sanguine maternelle ait lieu, sinon toujours, du moins très fréquemment. Mais ce transfert se produisant sur une très petite échelle, il passe inaperçu, et n'entraîne chez l'enfant aucune manifestation de déglobulisation. Il n'est pas impossible, et nous y reviendrons, que de telles "transfusions foeto-maternelles", même très minimes, si elles se produisent dans des conditions d'incompatibilité sanguine bien déterminées, puissent être responsables de l'apparition d'anticorps maternels, et peut-être aussi, ultérieurement, pour les grossesses à venir, de phénomènes d'hémolyses foetales. Ainsi s'expliqueraient ces cas dramatiques où le nouveau-né présente, sans cause visible, un syndrome d'anémie grave.

La fréquence de ces passages d'érythrocytes du foetus dans la circulation maternelle donne alors un aspect nouveau à l'anémie néonatale par "transfusion foeto-maternelle" : celui de l'exagération excessive d'un pro-

à travers le placenta et jusque dans la circulation maternelle, ce qui dans la plupart des cas passe inaperçu et n'entraîne aucun accident. Mais lorsqu'il y a incompatibilité entre le sang maternel et le sang foetal, cette "transfusion foeto-maternelle" peut provoquer une iso-immunisation maternelle et le taux des anticorps peut être en rapport avec le taux de l'hémoglobine foetale dans le sang de la mère. Il est également possible que ce passage du sang foetal dans le sang de la mère déclenche des réactions comparables à celles qui suivent une transfusion de sang non compatible.

Tout un aspect de la pathologie foetale et néonatale pourrait relever ainsi de ce type d'hémorragie foeto-maternelle qui ne se traduit que par ses conséquences, et n'est pas décelable autrement que par la recherche de l'hémoglobine foetale dans des proportions anormalement élevées dans le sang maternel, puis par la chute progressive de ces taux.

En pathologie néonatale, on trouve une anémie d'importance variable, mais parfois aussi, dans de rares cas, une mort du foetus in utero. Cette éventualité est dite rare parce que l'étiologie de ces accidents mortels est rarement établie lorsqu'il s'agit d'une affection encore aussi peu connue.

o°o

Sur le plan pratique du diagnostic étiologique de ces anémies néonatales, A. BORUM à la lumière de ses deux observations personnelles, a envisagé les possibilités suivantes :

dans aucun cas, il n'y a eu d'hémorragie vaginale avant ou pendant le travail ;

pas davantage de signe d'hémorragie dans la phase néonatale. L'érythroblastose foetale a été éliminée devant les groupes et types sanguins ; et aussi devant le fait que les études immunologiques ne révèlent aucune incompatibilité sanguine foeto-maternelle.

Dans les deux cas de BORUM, une transfusion a été rapidement efficace, avec guérison définitive.

La présence d'hémoglobine foetale dans le sang maternel peut avoir deux origines : maternelle, ou foetale. Mais les examens pratiqués chez la mère, antécédents, examen physique, étude des frottis sanguins périphériques, électrophorèse de l'hémoglobine, permettent d'éliminer une hemoglobinopathie maternelle.

On peut aussi se demander si les femmes enceintes n'ont pas répondu à un stress : grossesse elle-même, ou anémie grave du foetus, par la production temporaire d'hémoglobine foetale. RUCKNAGEL et CHERNOFF (Fetal hemoglobin changes in circulation of pregnant women, Blood X pages 1092-1999 (1955)) ont étudié l'hémoglobinémie de 91 femmes enceintes et ont trouvé un taux anormalement élevé d'hémoglobine foetale dans 10 de ces cas ; ce taux élevé, qui cependant n'a jamais dépassé 2 p.cent, a été observé pendant le second trimestre de la gestation, et est retombé assez rapidement à la normale pendant les trois derniers mois de la grossesse. Les auteurs pensent que cette élévation doit être considérée comme physiologique, et répond peut-être à un mécanisme de "stress".

Il ne s'agit plus de circonstances physiologiques, mais de conditions pathologiques, lorsque les taux d'hémoglobine foetale dans le sang maternel sont supérieurs à 2 p.cent et surtout lorsqu'ils persistent dans le post-partum. Il devient alors difficile de les expliquer par un "stress" exercé sur le système hématopoiétique maternel. Il faut alors faire intervenir l'hemorragie foetale dans la circulation maternelle, à envisager chaque fois qu'une anémie néonatale ne peut être expliquée par les habituels critères cliniques et hématologiques.

Pour le diagnostic de ces hémorragies foeto-maternelles deux éventualités sont possibles :

ou bien mère et enfant ont le même groupe sanguin, et seuls les dosages d'hémoglobine foetale dans le sang maternel permettent d'affirmer la réalité de l'hémorragie foetale. Mais ces dosages doivent débuter si possible en cours de grossesse et en tout cas tout de suite après l'accouchement, afin que puisse être établie la chute progressive de l'hémoglobinémie foetale chez la mère, le dernier dosage se situant deux mois au plus tard après l'accouchement. Car passé cette date l'hémoglobine foetale, de même que les érythrocytes foetaux, ont disparu du sang maternel. C'est ainsi que dans le cas de SERINGE le premier dosage a donné 7,4 p.cent d'hémoglobine foetale et le dernier 0,79 p.cent, deux chiffres distants de deux mois et demi seulement. Or chez la femme normale, ces chiffres auraient dû être environ 0,50 à 1,5 p.cent pour le maximum. SHILLER avait relevé un taux de 2,4 p.cent trois heures après l'accouchement et 0,28 p.cent quinze jours plus tard. LUST et ANTOINE, 4,7 p.cent puis 2,19 p.cent après un mois et

1,5 p.cent après six semaines ; chez la malade de CHOWN, l'hémoglobinémie foetale maternelle était à 11 p.cent le jour de l'accouchement. Par contre, l'examen hématologique chez l'enfant est peu démonstratif : on trouve en effet une anémie généralement hyperchrome, plus ou moins importante, avec un taux augmenté d'hématies nucléées et une réticulocytose, tous signes qui doivent être différenciés d'une érythroblastose par incompatibilité foeto-maternelle. La bilirubinémie neonatale est augmentée, et le taux normal d'un milligramme s'est élevé à 2,3 mg p.cent dans le cas de LUST & ANTOINE, à 4 mg p.cent dans le cas de SERINGE. Ce sont des chiffres inférieurs à ceux qui entraînent l'ictère, de fait non observé en clinique dans ces cas d'hémorragie foeto-maternelle.

Lorsque, comme dans le cas de DAVID, enfant et mère appartiennent à des groupes sanguins différents, la numération différentielle par la technique de l'agglutination permet de distinguer entre globules rouges appartenant en propre à la mère, et globules rouges présents dans son sang, mais d'origine foetale. Un troisième élément, à ajouter à la numération des hématies et au dosage de l'hémoglobine foetale, est fourni, dans le domaine anatomique, par l'étude du placenta telle que l'a réalisée SHILLER : sur les coupes histologiques placentaires, cet auteur a vu dans les espaces intervilleux et dans la lumière des vaisseaux déciduaux des globules rouges nucléés.

Quant au diagnostic, il sera évoqué devant une anémie néonatale très précoce, constatée dès la naissance, isolée, sans notion d'hémorragies, sans signes d'anémie hémolytique, ictère, hépatosplénomégalie. S'il y a ictère, il est maternel. Du point de vue hematologique,

on trouve une érythroblastose notable.

Le volume de l'hémorragie foetale sera déterminé ; il est généralement élevé d'après les calculs, mais ne nécessite pas obligatoirement une transfusion, décidée surtout sur les signes cliniques. La réparation de l'anémie est parfois lente et pénible, et une transfusion l'accélérerait ; mais si le nouveau-né parait se développer dans des conditions satisfaisantes, mieux vaut sans doute temporiser. DAVID a adopté cette attitude, et en fut récompensé par une guérison spontanée parfaite du nourrisson.

Pour SERINGE, l'indication des transfusions est formelle dès que l'anémie est importante. Cet auteur a utilisé des doses de 50 ml dans le premier cas, de 70 ml dans le second. SHILLER a transfusé 45 ou 40 ml . Dans le cas de LUST, les transfusions ont dû être répétées, la première étant déjà de 150 ml ! Cette méthode est pleinement efficace, suffisante, et donne à l'affection un pronostic favorable.

Il semble donc que nous nous trouvions devant une affection actuellement rare, parce que peu et mal connue, mais qui demande à être mieux étudiée à l'avenir, car elle doit donner la clef d'un certain nombre d'anémies néonatales cryptogénétiques, et aussi, de faits d'iso-immunisations maternelles inexpliqués , si redoutables pour l'enfant à naître ultérieurement.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Les anémies néonatales peuvent relever de causes diverses ; de récentes observations viennent d'en ajouter une nouvelle : l'hémorragie foeto-maternelle par voie transplacentaire.

II - Il semble que l'on se trouve devant l'accentuation, l'exagération d'un phénomène physiologique, selon lequel une très faible partie du sang et des érythrocytes du foetus in utero traverse le placenta et gagne la circulation maternelle. Des recherches systématiques chez la femme enceinte font apparaître la fréquence de la présence d'un taux minime d'hémoglobine foetale, qui disparaît rapidement après l'accouchement.

III - Lorsque le volume de sang foetal franchissant la barrière placentaire et gagnant la circulation maternelle est anormalement élevé, l'enfant naît en état d'anémie généralement hyperchrome, hypotonique, pâle, mais sans ictère, sans hépatosplénomégalie. Cette anémie se répare habituellement plus ou moins rapidement, spontanément, ou sous l'action de petites transfusions. Le pronostic est donc dans l'ensemble favorable.

IV - Il y aurait intérêt à diagnostiquer aussi précocement que possible, et même ante partum, ces hémorragies foeto-maternelles. Ce qui est possible par le dosage d'hémoglobinémie maternelle de type foetal , et en cas de groupes sanguins différents chez la mère et l'enfant, par la numération différentielle des hématies au moyen des techniques d'agglutination.

V - Ces faits d'hémorragies foeto-maternelles viennent jeter un jour nouveau et sur le mécanisme physiopathologique de certaines anémies néonatales inexplicables par ailleurs, et aussi sur les accidents d'iso-immunisation maternelle, avec de possibles incidences sur une grossesse ultérieure. Un cas d'hémorragie foeto-maternelle chez le premier né, avec maladie hémolytique chez le second, illustre bien les conséquences à donner à ce curieux phénomène, considéré à juste titre par les pédiatres comme "une maladie d'avenir".

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : J. H.

VI

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

A. BORUM, T.R. TALBOT Jr
Possible fetal hemorrhage into maternal
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXIV pages 1087-1088 6 juillet 1957

Y.M. BROMBERG, M. SALZBERGER, A. ABRAHAMOV
Transplacental transmission of fetal erythrocytes with demonstration of fetal hemoglobin in maternal circulation
Obst. Gyn. VII pages 672-674 juin 1956

B. CHOWN
Anemia from bleeding of fetus into mother's circulation
Lancet I pages 1213-1215 12 juin 1954

G. DAVID, J. CHABRUN, C. SALOMON, M. CHIRIE, P. DEBRAY
Hémorragie foetale dans la circulation maternelle
Arch. Franç. Pédiatr. XVI pages 690-695 1959

H. H. GUNSON
Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation
Pediatrics XX pages 3-6 juillet 1957

R. HEPNER, M. BOWEN
The placenta and the fetus
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXXII pages 427-432 30 janvier 1960

R.L. JACKSON
Iron deficiency anemia in infants
Journ. Amer. Med. Assoc. CLX page 976 I7 mars I956

M. LUST, J. ANTOINE, R. MASURE, C. de RUDDER
Anémie néonatale intense par hémorragie foetale dans la circulation maternelle
VIII° Journ. Etud. Nouveau-Né Paris I5 Octobre I957

J.J. Mac GOVERN, R. DRISCOLL, C.H. DUTOIT
Iron deficiency anemia resulting from feto maternal transfusion
New-England Journ. Med. CCLVIII pages II49-II52 I958

H.R. NEVANLINNA
A case of foetal bleeding into maternal circulation
Acta Pediat. XLVIII supll. CXVIII pages I33-I34 sept. I959

A. ROSSIER
Les anémies du nouveau-né par hémorragie dans la circulation maternelle
VIII° Journ. Etud. Nouveau-Né Paris I5 octobre I957
Annal. Péd. N° 8-9 pages 368-370 sept. I958

D.L. RUCKNAGEL, A.I. CHERNOFF
Fetal hemoglobin changes in circulation of pregnant women
Blood X pages I092-I099 nov. I955

Ph. SERINGE, G. DAVID, A. SAUVANET, J.L. AMIEL
Anémie néo-natale par hémorragie foetale dans la circulation maternelle
Soc. Franç. Pédiat. pages I27-I30 I8 nov. I958

J.G. SHILLER
Shock in the new-born caused by trans-placental hemorrhage from fetus to mother
Pediatrics XX pages 7-II juill. I957

H. SPEERT, A.F. GUTTMACHER
Frequency and significance of bleeding in ear fregnancy
Journ. Amer. Med. Assoc. CLV pages 7I2 7I5 I9 juin I954

S. STEHLIN, N. NEIMANN, E. de VEZEAUX, M. PIERSON
Le métabolisme du fer chez le nourrisson et le problème de l'anémie hypochrome " physiologique " de la première enfance. Essai de traitement martial
Réunion Pédi. Est Nord I9 Octobre I957

M.B. STRAUSS
Anemia of infancy from maternal iron deficiency in pregnancy
Journ. Clin. Invest. XII pages 345-353 mars I933

A.S. WIENER
Diagnosis and treatment of anemia of new-born caused by occult placental hemorrhage
Amer. Journ. Obst. Gyn. LVI pages 7I7-722 octobre I948

C.W. WOODRUFF
Maternal factors in hypochromic anemia of infancy
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXII pages 659 I3 octobre I956

C.W. WOODRUFF
Multiple causes of iron deficiency in infants

Journ. Amer. Med. Assoc. CLXVII pages 715-720 7 juin 1958

ZIPURSKY et Collab.
Fetal blood cells in maternal circulation
Lancet I Page 45I I959

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Introduction 15

II - Les anémies néonatales de causes gestationnelles 20

III - Les anémies néonatales par hémorragie dans la circulation maternelle 23

IV - Commentaires 35

V - Conclusions 42

VI - Renseignements bibliographiques 44

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-